

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
20. September 2001 (20.09.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/68767 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C08L 33/06,
A61K 9/20, 9/32

Worms (DE). PETEREIT, Hans-Ulrich [DE/DE]; Händelstrasse 40, 64291 Darmstadt (DE). SÜFKE, Thomas [DE/DE]; Elisabethenstrasse 5, 64390 Erzhausen (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/01108

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum:
2. Februar 2001 (02.02.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 11 447.4 10. März 2000 (10.03.2000) DE

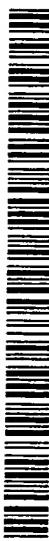
(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): RÖHM GMBH & CO. KG [DE/DE]; Kirschenallee, 64293 Darmstadt (DE).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.



(54) Title: DISPERSION COMPRISING A NON-IONIC EMULSIFIER

(54) Bezeichnung: DISPERSION MIT NICHTIONISCHEM EMULGATOR

WO 01/68767 A1

(57) Abstract: The invention relates to a dispersion that is suitable for the use as a coating and binding means for forms of medicaments. The inventive dispersion has a solids content of 10 to 70 wt. % and consists of a) 90 to 99 wt. % of a methacrylate copolymer which consists of at least up to 90 wt. % of (meth)acrylate monomers and detects a glass temperature Tg of 20 °C to +20 °C according to the DSC method, whereby said monomers have neutral radicals. Said dispersion also consists of 1-10 wt. % of a non-ionic emulsifier having an HLB value of 15.2 to 17.3.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft eine Dispersion, geeignet zur Verwendung als Überzugs- und Bindemittel für Arzneiformen, mit einem Feststoffgehalt von 10-70 Gew.-% bestehend aus a) 90 bis 99 Gew.-% eines Methacrylat-Copolymeren, das zu mindestens zu 90 Gew.-% aus (Meth)acrylat-Monomeren mit neutralen Resten besteht und eine Glastemperatur Tg von -20 °C bis +20 °C nach der DSC-Methode bestimmt und b) 1-10 Gew.-% eines nichtionischen Emulgators mit einem HLB-Wert von 15,2 bis 17,3.

Dispersion mit nichtionischem Emulgator

Die Erfindung betrifft das Gebiet der Dispersionen und deren Verwendung als Überzugs- und Bindemittel für Arzneiformen.

Stand der Technik

Die Verwendung von sogenannten neutralen Methacrylat-Copolymeren, das heißt Methacrylat-Copolymeren, die zum überwiegenden Teil aus (Meth)acrylat-Monomeren mit neutralen Resten, wie Methylmethacrylat oder Ethylacrylat, bestehen, als Überzugs- und Bindemittel für Arzneiformen mit verzögter Wirkstofffreisetzung ist seit langem bekannt.

Verwendungen in Mischungen mit anionischen Dispersionen sind beschrieben z. B. in EP-A 152 038, EP-A 208 213 oder EP-A 617 972.

Die neutralen Methacrylat-Copolymere werden heutzutage bevorzugt als Dispersionen verwendet. Derartige Dispersionen werden durch Emulsionspolymerisation hergestellt und enthalten deshalb einen herstellungsbedingt einen Emulgator, der auch die Stabilität der erhaltenen Dispersion als solche bewirkt. In der fertigen Arzneiform beeinflußt der enthaltene Emulgator zudem die Wirkstofffreisetzungscharakteristik.

Durch den Verwendungszweck in Arzneimitteln und da die Copolymere aufgrund der Monomerzusammensetzung keine oder nur geringe Ladungen aufweisen, ist die Auswahl geeigneter Emulgatoren sehr eingeschränkt.

Göpferich und Lee beschreiben in "The influence of endogenous surfactant on the structure and drug-release properties of Eudragit NE30D-matrices", Journal of Controlled Release 18 (1992), S. 133 - 144, daß ein in der Dispersion enthaltener Emulgator vom Typ Nonylphenol Probleme bei der Wirkstofffreisetzung von überzogenen Arzneiformen verursacht. Die Autoren beschreiben eine anisotrope Struktur in aus der Dispersion erhaltenen Copolymer-Filmen. Dabei kommt es sowohl in wirkstofffreien und auch in wirkstoffhaltigen Filmen in Abhängigkeit von der Lagerungsdauer und dem Wirkstoffgehalt zu einer Phasenseparation und zu einer Kristallisation des Emulgators. Diese bewirken offensichtlich Ungleichmäßigkeiten bei der Freisetzung des Wirkstoffs Clenbuterol. Entfernt man den Emulgator aus gefriergetrocknetem Copolymer durch Auswaschen mit Wasser, so wird bei dem gereinigten Copolymer eine gleichmäßige wenn auch verlangsamte Wirkstofffreisetzung beobachtet.

DE-A 195 03 099 beschreibt ein Verfahren zur Herstellung wässriger Polymerisatdispersionen nach der Methode der radikalischen wässrigen Emulsionspolymerisation in Gegenwart eines nichtionischen Emulgators. Als nichtionische Emulgatoren sind solche geeignet, deren Trübungspunkt unterhalb der Polymerisationstemperatur liegt. Eine Vielzahl geeigneter Verbindungen wird aufgeführt, u.a. auch Nonylphenol-Emulgatoren.

Aufgabe und Lösung

Es wurde als Aufgabe gesehen, Dispersionen des Standes der Technik, enthaltend Methacrylat-Copolymere mit geringen oder keinen Anteilen an Monomeren mit ionischen Resten dahingehend zu verbessern, daß unter Beibehaltung der Stabilität der Dispersion und ihrer Teilchengrößenverteilung, sich daraus Arzneimittelformulierungen herstellen lassen, bei denen eine

Phasenseparation unter Ausbildung von Kristallstrukturen durch den Emulgator unterbleibt. Dabei sollen die Wirkstofffreisetzungskarakteristik und sonstige z. B. mechanische Eigenschaften nicht zum Nachteil verändert werden.

Die Aufgabe wurde gelöst durch eine

Dispersion, geeignet zur Verwendung als Überzugs- und Bindemittel für Arzneiformen, mit einem Feststoffgehalt von 10 - 70 Gew.-% bestehend aus

- a) 90 bis 99 Gew.-% eines Methacrylat-Copolymeren, das zu mindestens zu 90 Gew.-% aus (Meth)acrylat-Monomeren mit neutralen Resten besteht und eine Glastemperatur Tg von - 25 °C bis + 20 °C bestimmt nach der DSC-Methode (ISO 11357) aufweist und
- b) 1 - 10 Gew.-% eines nichtionischen Emulgators mit einem HLB-Wert von 15,7 bis 16,2.

Ausführung der Erfindung

Methacrylat-Copolymer

Die erfindungsgemäße Dispersion enthält 90 - 99 Gew.-% bezogen auf den Feststoffanteil eines Methacrylat-Copolymers.

Das Methacrylat-Copolymer besteht mindestens zu 90, insbesondere 95, bevorzugt zu 97, insbesondere zu 99, besonders bevorzugt zu 100 Gew.-% aus (Meth)acrylat-Monomeren mit neutralen Resten, insbesondere C₁- bis C₄-Alkylresten.

Geeignete Monomere sind z. B. Methylmethacrylat, Ethylmethacrylat, Butylmethacrylat, Methylacrylat, Ethylacrylat, Butylacrylat. Bevorzugt sind Methylmethacrylat, Ethylacrylat und Methylacrylat.

In geringen Anteilen, zu höchstens 10, bevorzugt höchstens 5, besonders bevorzugt höchstens 3 oder höchstens 1 Gew.-% können Methacrylatmonomere mit anionischen Resten, z. B. Methacrylsäure, enthalten sein.

Das Methacrylat-Copolymer weist eine Glastemperatur Tg von - 25 °C bis + 20 °C, bevorzugt - 10 °C bis 0 °C, bestimmt nach der DSC-Methode (ISO 11357) auf.

Ein typisches Methacrylat-Copolymer kann z. B. aus 25 - 35 Gew.-% Methylmethacrylat und 75 bis 65 Gew.-% Ethylacrylat aufgebaut sein.

Erfindungsgemäß können die an sich neutralen Polymere geringe Mengen Methacrylsäure enthalten, die zwar die Wasserunlöslichkeit des Polymeren praktisch nicht verändern, jedoch die Quellung beeinflussen können und eine pH-abhängige Steuerung der Permeabilität erlauben.

Emulgatoren

Die erfindungsgemäße Dispersion enthält 1 bis 10, bevorzugt 2 bis 8, besonders bevorzugt 4 bis 6 Gew.-% bezogen auf den Feststoffanteil eines nichtionischen Emulgators mit einem HLB-Wert von 15, 7 bis 16,2.

Emulgatoren kontrollieren den Ablauf des Emulsionspolymerisationsverfahrens, im dem sie die kettenaufbauende Reaktion der emulgierten Monomere in der Wasserphase ermöglichen. Sie sind daher ein für die Herstellung notwendiger Hilfsstoff und bestimmd für die Eigenschaften der Dispersion. Sie können üblicherweise nicht ausgetauscht werden, ohne relevante Eigenschaften der Dispersion grundlegend zu verändern.

Der HLB-Wert ist ein 1950 von Griffin eingeführtes Maß der Hydrophilie bzw. Lipophilie von nichtionischen Tensiden. Er lässt sich experimentell durch die Phenol-Titrationsmethode nach Marszall bestimmen; vgl. "Parfümerie, Kosmetik", Band 60, 1979, S. 444 - 448; weitere Literaturhinweise in Römpf, Chemie-Lexikon, 8.Aufl. 1983, S.1750. Siehe weiterhin z. B. US 4 795 643 (Seth)).

Ein HLB-Wert (Hydrophile/Lipophile Balance) lässt sich nur bei nicht ionischen Emulgatoren exakt bestimmen. Bei anionischen Emulgatoren kann dieser Wert rechnerisch ermittelt werden, liegt jedoch praktisch immer über oder weit über 20.

Die HLB-Werte der Emulgatoren haben einen deutlichen Einfluß auf die Auskristallisation des Emulgators. Im Idealfall liegen diese Werte zwischen 15, 7 und 16,2. Oberhalb des beanspruchten Bereiches kristallisieren die Emulgatoren nach dem Trocknen aus. Emulgatoren mit einem HLB-Wert unterhalb des beanspruchten Bereiches können die Dispersion nicht

ausreichend stabilisieren was an starker Koagulatbildung zu erkennen ist. Die HLB Werte wurden entweder der Literatur (Fiedler: Lexikon der Hilfsstoffe) entnommen bzw. nach W. C. Griffin (Sonderdruck aus Parfümerie und Kosmetik 64, 311-314, 316 (1983); Hüthig Verlag, Heidelberg / Pharmind Ind. 60 Nr.1 (1998); Dielektrizitätsthermoanalyse) berechnet.

Der Emulgator soll toxikologisch unbedenklich und daher bevorzugt nichtionisch Emulgatoren sein.

Geeignete Emulgatorklassen sind ethoxylierte Fettsäureester oder -ether, ethoxylierte Sorbitanether, ethoxylierte Alkylphenole, Glycerin- oder Zuckerester oder Wachsderivate

Geeignete Emulgatoren sind zum Beispiel Polyoxyethylenglycerinmonolaurat, Polyoxyethylenglycerinmonostearat, Polyoxyethylen-20-cetylstearat Polyoxyethylen-25-cetylstearat, Polyoxyethylen(25)oxypropylemonostearat, Polyoxyethylen-20-sorbitanmonopalmitat, Polyoxyethylen-16-tert.oktylphenol, Polyoxyethylen-20-cetylether, Polyethylenglykol(1000)monocetylether, ethoxyliertes Rizinusöl, Polyoxyethylensorbitol-Wollwachs-Derivate, Polyoxyethylen(25)propylenglykolstearat und Polyoxyethylensorbitester

Bevorzugt sind Polyoxyethylen-25-cetylstearat, Polyoxyethylen-20-sorbitanmonopalmitat, Polyoxyethylen-16-tert.oktylphenol und Polyoxyethylen-20-cetylether.

Herstellung der Dispersion

Die neue Dispersion wird in an sich bekannter Weise durch wäßrige Emulsionspolymerisation im Batch- oder im Zulaufverfahren, halbkontinuierlich oder auch kontinuierlich gewonnen (s. dazu z.B. DE 195 03 099 A1).

Die radikalische Polymerisation der Monomeren in Gegenwart des Emulgators erfolgt mittels radikalbildender wasserlöslicher Polymerisationsinitiatoren, bei denen die Radikalbildung thermisch oder über Redoxprozesse erfolgen kann. Gegebenenfalls werden Molekulargewichts-Regler zur Einstellung der Molmassen zugesetzt. Emulsionspolymerivate werden üblicherweise in Konzentrationen zwischen 10 und 70 Gew.% hergestellt. Günstig ist ein Feststoffgehalt von 30 - 50 Gew.%. Die diskontinuierliche Herstellung erfolgt in der Regel in Rührkessel-Reaktoren.

Zur Herstellung werden bei einer einfachen Batchherstellung alle Monomeren gemäß der gewünschten Copolymerzusammensetzung zusammen mit dem Emulgator, Initiatoren, Reglern und sonstigen Hilfsmitteln zusammen mit Wasser in einem Reaktionskessel vorgelegt und darin gelöst bzw. dispergiert. Durch Aktivierung des Starters (Erhöhung der Temperatur, Zugabe des Redoxmittels) wird die polymere Kettenreaktion initiiert und durchgeführt. Hierbei bilden sich die bekannten aus Polymerketten bestehenden Latexteilchen aus.

Der Dispersion können Antischaumemulsion und Stabilisatoren zugegeben werden.

Verwendungen

Die neuen Überzugsmittel können in entsprechender Weise wie andere bekannte wäßrige Überzugsmittel auf Acrylatbasis verarbeitet werden. Am gebräuchlichsten sind Überzüge auf 0,1 bis 3 mm große Partikel nach dem Wirbelschichtverfahren. Übliche Zusätze, wie Pigmente, Füllstoffe, Verdickungsmittel, Entschäumungsmittel, Konservierungsmittel usw. können in gebräuchlichen Mengen mitverwendet werden.

Überzüge können auf Tabletten, Kapseln, Dragees, Granulaten oder Kristallen erzeugt werden. Auch die Bildung von Matrix-Tabletten oder -Granulaten ist möglich. Bevorzugte Verarbeitungstemperaturen liegen im Bereich von 20 bis 40°C. Geeignete Filmdicken betragen 10 bis 80 Mikrometer.

Nach dem Mechanismus der Wirkstoffabgabe durch Diffusion kann mittels des Überzugsfilms nicht nur im Magen-Darm-Trakt, sondern auch in anderen Körperhöhlen, Geweben, Blutbahnen und den Lebensräumen von Tieren und Pflanzen genutzt werden, um dort im Zusammenhang verzögerte Freisetzung von Wirkstoffen herbeizuführen. Beispiele sind Filme, die mit Kathetern in die Blutbahn eingebracht werden, Implantate von Tierarzneimitteln.

Ebenso wie mit anderen wäßrigen Überzugsmitteln können Schichten von mehrlagigen Überzugssystemen erzeugt werden. Beispielsweise kann ein Kern, der z.B. basische oder wasserempfindliche Wirkstoffe enthält, mit einer Isolierschicht aus einem anderen Überzugsmaterial, wie Celluloseether, Celluloseester, kationische Polymethacrylate (wie EUDRAGIT® E 100, -RL 100, RS 100, Röhm GmbH), versehen werden, bevor das erfindungsgemäße Überzugsmittel aufgetragen wird. Ebenso können anschließend weitere Überzüge, beispielsweise mit geruchs- oder geschmackskaschierender Wirkung oder mit ansprechender Farb- oder Glanzwirkung, aufgebracht werden.

Die Freisetzungs-Charakteristik von Arzneimittelüberzügen in vitro wird nach USP üblicherweise mit künstlichem Magensaft (0,1N HCl) und künstlichem Darmsaft (pH 6,8) geprüft.

Weitere Anwendungen sind folgender Literatur beschrieben:

Bauer, Lehmann, Osterwald, Rothgang: Coated Dosage Forms, CRC Press LLC, Boca Raton, Florida, Medpharm Scientific Publishers, Stuttgart 1998

I. Ghebre-Sellassie, Multiparticulate Oral Drug Delivery, Marcel Dekker, Inc. New York, Basel, Hong Kong, 1994

Sprühaufräge aus Mischungen mit anderen Dispersionen:

K. Lehmann, D. Dreher: Mixtures of Aqueous Polymethacrylate Dispersions for Drug Coating, Drugs made in Germany 31 101-102 (1988)

Matrixtabletten über Feuchtgranulation

K. Lehmann, H.-U. Petereit, Verwendung wässriger Poly(meth)acrylat-Dispersionen für die Herstellung von Matrixtabletten, Acta Pharm. Technol. 34(4)189-195 (1988)

J. McGinity, Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms, 2nd Edition, Marcel Dekker, Inc. New York, Basel, Hong Kong, 1996

Zerfallende Retardtabletten

K. Lehmann, H.-U. Petereit, D. Dreher, Schnellzerfallende Tabletten mit gesteuerter Wirkstoffabgabe , Pharm. Ind. 55,(10) 940-947 (1993)

K. Lehmann, H.-U. Petereit, D. Dreher, Fast Disintegrating Controlled Release Tablets from Coated Particles, Drug Made in Germany 37(2), 53-60(1994)

R. Bodmeier, Tableting of Coated Pellets Eur. J.Pharm and Biopharm. 43 1-8(1997)

(Trans)dermale Therapiesysteme

- Heilmann, K. : Therapeutische Systeme, Ferdinand Euler Verlag, Stuttgart, S. 52 -57.

- Brandau, R. und Lippold, B. H. (1982) : Dermal and Transdermal Absorption. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, S. 171 - 200.

H.-U. Petereit, 3rd European Congress of Biopharmaceutics and Pharmacokinetics-Proceed. Vol. I, 84-93(1987)

Verwendung des Feststoffs:

Der aus den erfindungsgemäßen Dispersionen durch Trocknung, Koagulation oder Abquetschextrusion gewonnene Feststoff kann folgendermaßen eingesetzt werden:

Extrusion: Ggf. nach Abmischen mit Hilfsstoffen und/oder Wirkstoffen zu Granulaten, Folien u. ä..

Spritzguß: Gemäß der neue Spritzgußanmeldung zu Hohlkörpern und monolithischen Trägern

Auflösung: Das Polymerisat ist in gebräuchlichen Lösungsmitteln wie kurzkettige Alkohole oder Ketonen löslich. Solche Lösungen lassen sich in übliche Beschichtungsverfahren einsetzen.

Vorteilhafte Wirkungen der Erfindung

Die erfindungsgemäßen Dispersionen werden als Binde- und Bindemittel in der Arzneimittelherstellung eingesetzt. Primär müssen also die für diesen Effekt notwendigen physikalisch chemischen Eigenschaften erreicht werden (s. Beispiel 4 und 5). Insbesondere ist dabei eine sichere Filmbildung bei Temperaturen unter 10°C vorteilhaft, sodass eine Verarbeitung ohne Weichmacherzusatz möglich ist. Die reproduzierbare Koaleszenz der Latexpartikeln erlaubt die Formulierung von Retardarzneiformen.

Wenn die oben beschriebene Kristallisation von Emulgatoren auftritt, stellt sie eine erhebliche Qualitätsminderung von Arzneimitteln dar. Im Sinne der Arzneimittelsicherheit sollte also die Auskristallisation der Emulatoren nach dem Trocknen verhindert werden. Dieser Effekt wird offensichtlich durch strukturbedingte Wechselwirkung des Emulgators mit dem Polymer erreicht. Die erfindungsgemäßen Dispersionen erlauben also die Entwicklung verlässlicherer Retardarzneiformen.

Die Erfindung eignet sich insbesondere für die Bereitstellung von Arzneiformen enthaltend die unten stehenden Wirkstoffe.

Therapeutische Kategorien:

Analgetika, Antirheumatika, Antiallergika, Antiarrhythmika,
Betarezeptorenblocker, Calciumkanalblocker, Hemmstoffe des Renin-Angiotensin-Systems, Broncholytika/Antiasthmatische Cholinergika Diuretika
Durchblutungsfördernde Mittel Gichtmittel Grippemittel Koronarmittel
Lipidsenker Magen-Darmmittel Psychopharmaka

Thrombozytenaggregationshemmer Urologika Venetherapeutika Vitamine und Mineralien

Wirkstoffe

Morphin und dessen Derivate, Tramadol, Acetylsalicylsäure, Diclofenac, Indometacin, Lonazolac, Ibuprofen, Ketoprofen, Propyphenazon, Naproxen, Paracetamol, Flurbiprofen, Dimetinden, Chinidin, Metoprolol, Propranolol, Oxprenolol, Pindolol, Atenolol, Metoprolol, Disopyramid, Verapamil, Diltiazem, Gallopamil, Nifedipin, Nicardipin, Nisoldipin, Nimodipin, Amlodipin, Theophyllin, Salbutamol, Terbutalin, Ambroxol, Aminophyllin, Cholintheophyllinat, Pyridostigmin, Piretanid, Furosemid, Pentoxifyllin, Naftidrofuryl, Buflomedil, Xantinolnicotinat, Bencyclan, Allopurinol, Norephedrin, Clorphenamin Isosorbidenmononitrat, Isosorbiddinitrat, Glyceroltrinitrat, Molsidomin, Bezafibrat, Fenofibrat, Gemfibrozil, Cerivastatin, Pravastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Atorvastatin, Simvastatin, Xantinol, Metoclopramid, Amitriptylin, Dibenzepin, Venlafaxin, Thioridazin, Oxazepam, Lithium, Nitrofurantoin, pflanzliche Trockenextrakt, Ascorbinsäure und Kalium und deren pharmazeutisch verwendete Salze.

BEISPIELE

Untersuchungsmethoden:

Feststoffgehalt: 1 g Dispersion wird in einem Ofen über 3 Stunden bei 110°C gemäß Pharm. Eur. 2.2.32 Methode d getrocknet.

pH-Wert : Bestimmt nach Pharm. Eur. Methode 2.2.3.

Dynamische Viskosität: Bestimmt mit einem Brookfield Viskosimeter (UL Adapter / 30 min⁻¹ / 20°C)

Teilchengröße: Bestimmt aus verdünnter Dispersion mit einem Nanosizer (Fa. Coulter).

Koagulatanteil: Über ein genau gewogenes Sieb mit 0,09 mm Maschenweite (mesh no. 90, ISO) werden 100 g Dispersion gegeben und mit gereinigtem Wasser nachgewaschen, bis der Durchlauf klar ist. Sieb und Rückstand werden bei 105°C bis zur Gewichtskonstanz getrocknet und genau gewogen. Die Gewichtsdifferenz wird als % der untersuchten Dispersionsmenge berechnet.

Kristallisation des Emulgators:

Es werden ca. 0,3g Dispersion auf einen Objektträger gegeben und bei <10°C für mind. 12 h getrocknet. Die Kristallisation des Emulgators im getrockneten Film wird anschließend unter einem Polarisationsmikroskop bei 400-facher Vergrößerung überprüft. Die Kristallbildung ist an den farbigen Lichtdoppelbrechungen zu sehen, amorphe Bereiche sind dunkel erkennbar.

1. - 5. Variation der Polymerzusammensetzung

Zur Herstellung der Dispersion werden in einem Reaktionskessel 55,0kg Wasser vorgelegt und darin 328 g Polyoxyethylen-20-cetylether gelöst. Nach dem Lösevorgang werden die Monomere gemäß Tabelle 16,6kg Ethylacrylat, 7,1kg Methylmethacrylat und 0,3kg Methacrylsäure zugegeben und bei 30°C emulgiert.

Zum Starten der Reaktion werden die wasserlöslichen Initiatoren (0,22g Eisen(II)-sulfat gelöst in 160g Wasser, 22,0g Ammoniumperoxodisulfat und 30,8g Natriumdisulfit, jeweils gelöst in 320g Wasser) zugegeben. Nach

Erreichen der Temperaturspitze wird der Ansatz abgekühlt. Bei ca. 50°C werden 754g Emulgator gemäß Tabelle zur Nachstabilisierung zugegeben. Nach Erreichen von 40°C werden zur Nachreaktion 6,7g Ammoniumperoxodisulfat, gelöst in 160g Wasser zugesetzt und die Dispersion filtriert und anschließend desodoriert.

Bsp.	Ethylacrylat [Teile]	Methymeth- acrylat [Teile]	Methacryl- säure [Teile]	Feststoff- gehalt [%]	pH- Wert	dynamische Viskosität [mPa*s]	Teil- chen- größe r_{NS} [nm]	Kristalli- sation des Emulgators
1	70	30	0	30,6	2,7	< 50	60,3	nein
2	69	30	1	30,9	8,3	< 50	76,0	nein
3	68	29	3	30,6	2,8	< 50	57,5	nein
4	66	29	5	30,7	2,7	< 50	61,8	nein
5	63	27	10	30,3	2,6	< 50	89,0	nein

6-15. Variation des Emulgators

Zur Herstellung der Dispersion werden in einem Reaktionskessel 55,0kg Wasser vorgelegt und darin 328g Emulgator gemäß Tabelle gelöst. Nach dem Lösevorgang werden 16,6kg Ethylacrylat, 7,1kg Methylmethacrylat und 0,3kg Methacrylsäure zugegeben und bei 30°C emulgiert.

Zum Starten der Reaktion werden die wasserlöslichen Initiatoren (0,22g Eisen(II)-sulfat gelöst in 160g Wasser, 22,0g Ammoniumperoxodisulfat und 30,8g Natriumdisulfit, jeweils gelöst in 320g Wasser) zugegeben. Nach Erreichen der Temperaturspitze wird der Ansatz abgekühlt. Bei ca. 50°C

werden 754g Emulgator gemäß Tabelle zur Nachstabilisierung zugegeben.
Nach Erreichen von 40°C werden zur Nachreaktion 6,7g
Ammoniumperoxodisulfat, gelöst in 160g Wasser zugesetzt und die Dispersion
filtriert und anschließend desodoriert.

Bsp.	Emulgatoren	HLB-Wert	Feststoffgehalt [%]	pH-Wert	dynamische Viskosität [mPa*s]	Teilchengröße r_{NS} [nm]	Koagulatgehalt [%]	Kristallisation des Emulgators
6	Polyoxyethylen-100-isonylphenol	19,1	50,4	2,5	6800	81	<0,5	ja
7	Polyoxyethylen-100-stearylether	18,8	50,6	2,4	760	88	n.b.	ja
8	Polyoxyethylen-50-nonylphenol	18,3	50,2	2,7	1225	76	0,04	ja
9	Polyoxyethylen-35-nonylphenol	17,5	51,7	n.b.	n.b.	72	0,1	ja
10	Polyoxyethylen-25-cetylstearat	16,2	48,7	2,6	200	77	0,2	nein
11	Polyoxyethylen-20-sorbitanmonopalmitat	16,0	45,5	2,7	n.b.	112	n.b.	nein
12	Polyoxyethylen-16-tert.octylphenol	15,8	50,6	2,5	2800	90	0,06	nein
13	Polyoxyethylen-20-cetylstearyl	15,7	50,5	2,5	350	82	0,06	nein
14	Polyoxyethylen-20-sorbitanmonostearat	15,6	n.b.	n.b.	n.b.	>10	n.b.*	
15	Polyoxyethylen-20-sorbitanmonoleat	15,3	47,7	2,6	480	91	8,21	n.b.*

*) wegen Koagulation

16.- 18 Variation des Herstellungsverfahrens

16. Dispersionsherstellung über Emulsionspolymerisation im Einstufenbatchverfahren

Zur Herstellung der Dispersion werden in einem Reaktionskessel 55,0kg Wasser vorgelegt und darin 328g Polyoxyethylen-20-cetylether gemäß Tabelle gelöst. Nach dem Lösevorgang werden 16,6kg Ethylacrylat, 7,1kg Methylmethacrylat und 0,3kg Methacrylsäure zugegeben und bei 30°C emulgiert.

Zum Starten der Reaktion werden die wasserlöslichen Initiatoren (0,22g Eisen(II)-sulfat gelöst in 160g Wasser, 22,0g Ammoniumperoxodisulfat und 30,8g Natriumdisulfit, jeweils gelöst in 320g Wasser) zugegeben. Nach Erreichen der Temperaturspitze wird der Ansatz abgekühlt. Bei ca. 50°C werden 754g Emulgator gemäß Tabelle zur Nachstabilisierung zugegeben. Nach Erreichen von 40°C werden zur Nachreaktion 6,7g Ammoniumperoxodisulfat, gelöst in 160g Wasser zugesetzt und die Dispersion filtriert und anschließend desodoriert.

17. Dispersionsherstellung Dispersion über Emulsionspolymerisation in einem doppelten Batchverfahren

Für den 1. Batch der Dispersion werden in einem Reaktionskessel 23,0kg Wasser vorgelegt und darin 512g Emulgator gemäß Tabelle gelöst. Nach dem Lösevorgang werden 8,30kg Ethylacrylat, 3,55kg Methylmethacrylat und 0,14kg Methacrylsäure zugegeben und bei 30°C emulgiert.

Zum Starten der Reaktion werden die wasserlöslichen Initiatoren (0,22g Eisen(II)-sulfat, 11,0g Ammoniumperoxodisulfat und 15,4g Natriumdisulfit,

jeweils gelöst in 160g Wasser) zugegeben. Nach Erreichen der Temperaturspitze wird der Ansatz auf 50°C abgekühlt. Für den 2. Batch werden dem 1. Batch werden 570g Emulgator zugegeben und das Gemisch 30 Minuten gerührt. Anschließend wird analog dem 1. Batch die selbe Menge Monomere zugefügt, 10 Minuten gerührt und die Initiatoren (11,0g Ammoniumperoxodisulfat und 15,4g Natriumdisulfit, jeweils gelöst in 160g Wasser) zugegeben. Nach Reaktionsende wird der Ansatz auf 40°C abgekühlt und Initiator (6,7g Ammoniumperoxodisulfat, gelöst in 160g Wasser) zur Nachreaktion zugegeben. Zur Desodorierung wird die Dispersion in einem Reaktionskessel mit verdünnter Natronlauge auf einen pH-Wert von ca. 8 eingestellt und 10-15% des Dispersionswasser abdestilliert. Anschließend wird die Dispersion auf einen Feststoffgehalt von ca. 30% verdünnt. Danach wird die Dispersion filtriert.

18. Dispersionsherstellung Dispersion über Emulsionspolymerisation im Zulaufverfahren

In einem Glasreaktor werden 2370g Wasser und 5,0g Emulgator gemäß Tabelle unter Rühren auf 80°C erhitzt. In der Zwischenzeit wird eine Präemulsion bestehend aus 1800g Wasser, 64,9g Emulgator, 3,0g Ammoniumperoxodisulfat, 1245,6g Ethylacrylat, 532,8g Methylmethacrylat und 21,6g Methacrylsäure mit Hilfe eines hochscherenden Rührers hergestellt. Die für den Start der Reaktion bereitgestellte Initiatormenge (1,2g Ammoniumperoxodisulfat, gelöst in 30g Wasser) wird der Vorlage zugesetzt und die Präemulsion innerhalb vier Stunden bei 80°C der Vorlage zudosiert. Nach Zulaufende wird die entstandene Dispersion noch zwei Stunden bei 80°C gerührt, anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt und mit verdünnter Natronlauge auf einen pH-Wert von ca. 8 eingestellt und 10-15% des

Dispersionswasser abdestilliert. Anschließend wird die Dispersion auf einen Feststoffgehalt von ca. 30% verdünnt. Anschließend wird die Dispersion filtriert.

Die erhaltenen Dispersion wurden auf die in der Tabelle angegebenen Eigenschaften geprüft. In der Tabelle sind die Analysenwerte der Dispersionen nach oben genannten Herstellungsbedingungen aufgeführt.

Dispersion	Feststoff-gehalt [%]	pH-Wert	dynamische Viskosität [mPa*s]	Teichen-größe r_{NS} [nm]	Kristallisation des Emulgators
16	30,9	8,3	<10	76	nein
17	29,6	8,3	<10	78	nein
18	30,2	8,3	<10	90	nein

19. Verwendung der Dispersion als Überzugsmittel:

a) Überzüge auf Kaliumchloridkristalle.

In einem Wirbelschichtgerät (GPCG 1, Fa. GLATT) werden 800g KCl-Kristalle (0,3 - 0,8 mm) mit einer SprühSuspension aus 373,3 g erfundungsgemäßer Dispersion nach Beispiel 12, 112 g Talkum, 0,95 g Antischaumemulsion und 412 g gereinigtem Wasser überzogen. Die Zulufttemperatur beträgt 30°C und der Sprühdruck an der Düse (Durchmesser 1,2 mm) 2,0 bar. Die Sprühdauer beträgt ca. 90 min. Nach dem 16-stündigem Trocknen bei Raumtemperatur erhält man gleichmäßige überzogene Kristalle.

Die Freigabe der Kaliumchloridkristalle wurde über 6 Stunden im Paddlegerät bei 100Upm in 900mL Wasser gemessen. Der Gehalt an Kaliumchlorid wurde potentiometrisch bestimmt.

Das Freigabeprofil der mit erfindungsgemäßer Dispersion überzogenen Kaliumchloridkristalle lassen eine gleichmäßige Retardierung über 6h erkennen (siehe Abbildung 1/2).

20. Verwendung der Dispersion als Bindemittel :

Es werden Matrixtabletten mit einer Gesamtmasse von 600mg und einem Diprophyllingehalt von 150mg hergestellt. Für 1,2kg Matrixtabletten werden in der STEPHAN UM 12 300g Diprophyllin mit 400g Calciumhydrogenphosphatdihydrat (0,1 - 0,2mm) gemischt und anschließend mit erfindungsgemäßer Dispersion nach Beispiel 12 angefeuchtet. Nach Trocknung bei 40°C über 6h wird die Tablettenmasse über ein 1mm - Sieb gegeben, mit 12g Magnesiumstearat vermischt und auf einer KORSCH - Exzenter-Tablettenpresse mit 10kN verpresst. Die resultierenden Tabletten glänzen leicht, besitzen gute mechanische Festigkeit und zeigen eine gleichmäßige Freigabegeschwindigkeit über 6 - 7 Stunden.

Das Freigabeprofil der Matrixtabletten mit Diprophyllin zeigt ebenfalls eine gleichmäßige Retardierung (Abbildung 2/2). Die Wirkstofffreigabe wurde über 6 Stunden im Paddlegerät bei 50Upm in 900mL Wasser mit einem UV-VIS - Spektrometer Perkin-Elmer Lambda 20 bei 274nm bestimmt.

PATENTANSPRÜCHE

1. Dispersion, geeignet zur Verwendung als Überzugs- und Bindemittel für Arzneiformen, mit einem Feststoffgehalt von 10 - 70 Gew.-% bestehend aus
 - a) 90 bis 99 Gew.-% eines Methacrylat-Copolymeren, das zu mindestens zu 90 Gew.-% aus (Meth)acrylat-Monomeren mit neutralen Resten besteht und eine Glastemperatur Tg von - 20 °C bis + 20 °C bestimmt nach der DSC-Methode und
 - b) 1 - 10 Gew.-% eines nichtionischen Emulgators mit einem HLB-Wert von 15, 2 bis 17,3.
2. Dispersion nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Methacrylat-Copolymer zu 20 bis 50 Gew.-% aus Methylmethacrylat, 80 bis 50 Gew.-% Ethylacrylat und gegebenenfalls zu 0 bis 10 Gew.-% Methacrylsäure besteht.
3. Dispersion nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der nichtionische Emulgator ausgewählt wird aus Substanzgruppe der ethoxylierten Fettsäureester oder -ether, ethoxylierten Sorbitanether, ethoxylierten Alkylphenole, Glycerin- oder Zuckerester oder Wachsderivate.

4. Dispersion nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der nichtionische Emulgator ausgewählt wird aus der Gruppe Polyoxyethylenglycerinmonolaurat, Polyoxyethylenglycerinmonostearat, Polyoxyethylen-20-cetylstearat Polyoxyethylen-25-cetylstearat, Polyoxyethylen(25)oxypropylemonostearat, Polyoxyethylen-20-sorbitanmonopalmitat, Polyoxyethylen-16-tert.oktylphenol, Polyoxyethylen-20-cetylether, Polyethylenglykol(1000)monocetylether, ethoxyliertes Rizinusöl, Polyoxyethylensorbitol-Wollwachs-Derivate, Polyoxyethylen(25)propylenglykolstearat, Polyoxyethylensorbitester Polyoxyethylen-25-cetylstearat, Polyoxyethylen-20-sorbitanmonopalmitat, Polyoxyethylen-16-tert.oktylphenol und Polyoxyethylen-20-cetylether
5. Verfahren zur Herstellung einer Dispersion nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 in an sich bekannter Weise durch Emulsionspolymerisation.
6. Verwendung einer Dispersion nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 als Überzugs- oder Bindemittel zur Herstellung von Arzneimitteln.

7. Verwendung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß die überzogenen oder gebundenen Arzneimittel einen der Wirkstoffe Morphin und dessen Derivate, Tramadol, Acetylsalicylsäure, Diclofenac, Indometacin, Lonazolac, Ibuprofen, Ketoprofen, Propyphenazon, Naproxen, Paracetamol, Flurbiprofen, Dimetinden, Chinidin, Metoprolol, Propranolol, Oxprenolol, Pindolol, Atenolol, Metoprolol, Disopyramid, Verapamil, Diltiazem, Gallopamil, Nifedipin, Nicardipin, Nisoldipin, Nimodipin, Amlodipin, Theophyllin, Salbutamol, Terbutalin, Ambroxol, Aminophyllin, Cholintheophyllinat, Pyridostigmin, Piretanid, Furosemid, Pentoxifyllin, Naftidrofuryl, Buflomedil, Xantinolnicotinat, Bencyclan, Allopurinol, Norephedrin, Clorphenamin Isosorbidmononitrat, Isosorbiddinitrat, Glyceroltrinitrat, Molsidomin, Bezafibrat, Fenofibrat, Gemfibrozil, Cerivastatin, Pravastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Atorvastatin, Simvastatin, Xantinol, Metoclopramid, Amitriptylin, Dibenzepin, Venlafaxin, Thioridazin, Oxazepam, Lithium, Nitrofurantoin, pflanzliche Trockenextrakt, Ascorbinsäure und Kalium und deren pharmazeutisch verwendete Salze enthalten.
8. Arzneiform, enthaltend einen pharmazeutischen Wirkstoff, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff mit einem Emulsionspolymerisat gebunden oder überzogen ist, das aus einer Dispersion nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 durch Trocknen erhalten wurde.

1 / 2

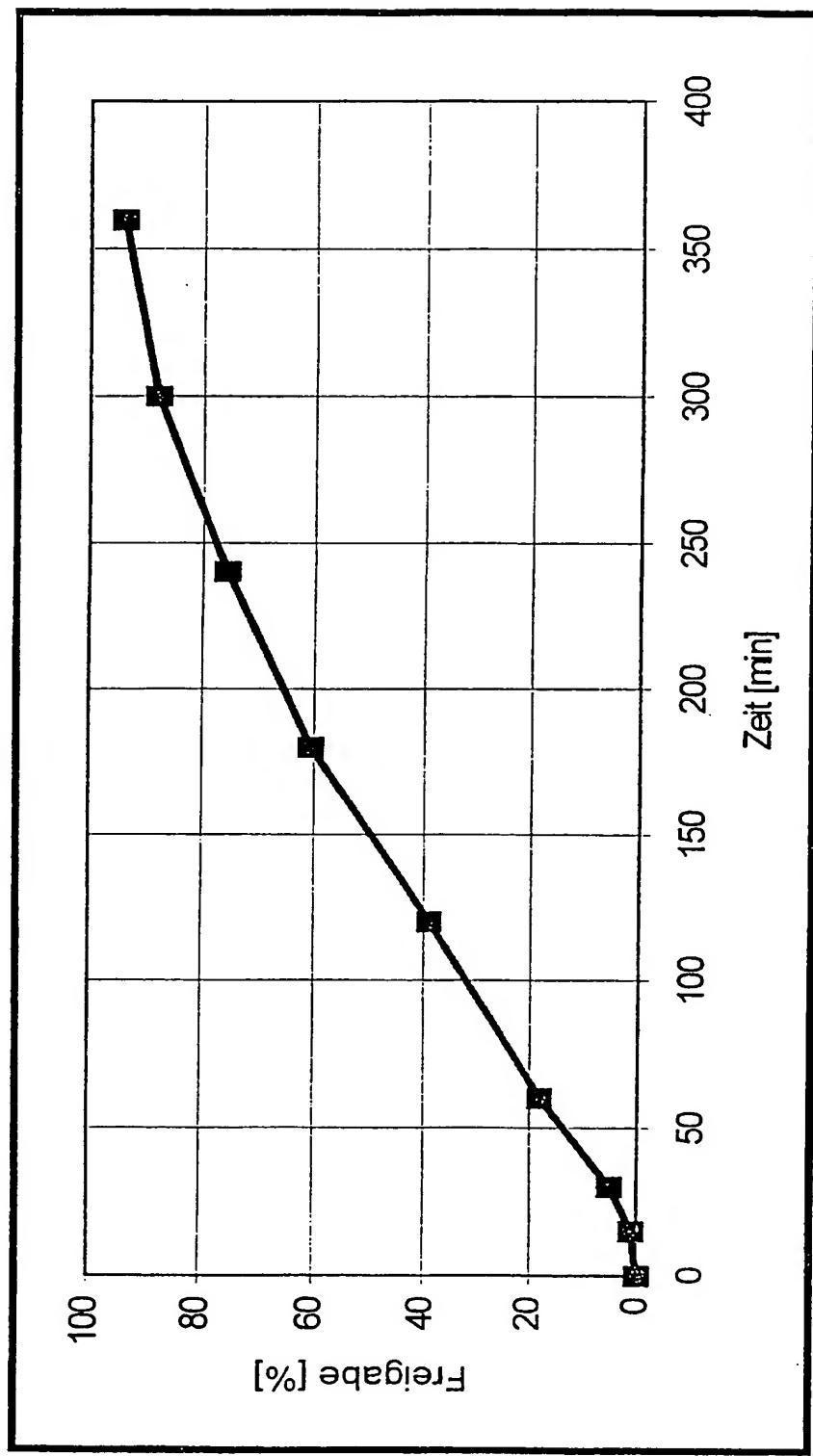


Abbildung 1/2: Freigabekurve von KCl-Kristallen, überzogen mit erfundungsgemäßer Dispersion

2 / 2

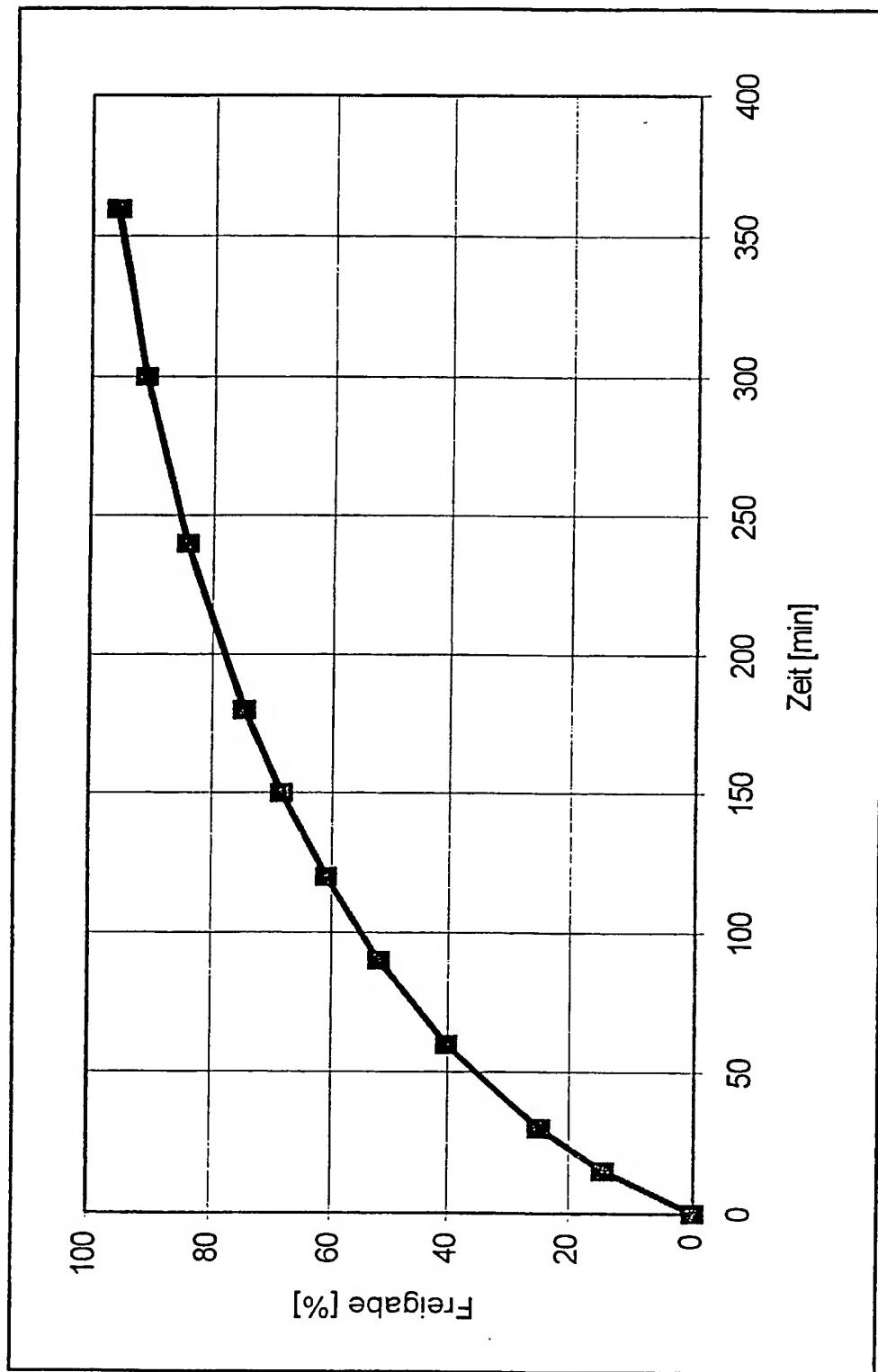


Abbildung 2/2: Freigabekurve der Diprophyllin-Matrixtabletten

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 01/01108

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 C08L33/06 A61K9/20 A61K9/32

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 IPC 7 C08L A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 01 113322 A (TOMOAKI FUKUDA; OTHERS: 01) 2 May 1989 (1989-05-02) the whole document	1,2
X	& DATABASE WPI Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 1989-175279 abstract	1,2
A	GÖPFERICH, A. ET AL.: "The influence of endogenous surfactant on the structure and drug-release properties of Eudragit NE30D-matrices" J. OF CONTROLLED RELEASE, vol. 18, no. 2, 1992, pages 133-144, XP000247010 Amsterdam cited in the application the whole document	1-8

	-/-	

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority, claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

30 April 2001

08/05/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kraill, G

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 01/01108

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 315 218 A (SANDOZ AG ;LOHMANN THERAPIE SYST LTS (DE)) 10 May 1989 (1989-05-10) page 4, line 9 - line 16 -----	1-8
A	DE 199 18 435 A (ROEHM GMBH) 27 January 2000 (2000-01-27) page 4, line 14 - line 21 -----	1-8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/01108

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
JP 01113322	A	02-05-1989	NONE		
EP 0315218	A	10-05-1989	AT 98876 T CY 1980 A AT 89750 T AT 103819 T AT 84975 T AU 607496 B AU 1662688 A AU 578275 B AU 4065085 A CA 1257837 A DE 3587048 A DE 3587048 T DE 3587358 A DE 3587698 D DE 3587698 T DE 3587794 D DE 3587794 T DK 324587 A DK 324687 A, B, DK 502985 A WO 8503878 A EP 0155229 A EP 0315217 A EP 0315219 A GR 850507 A HK 157896 A HK 220096 A HU 41644 A HU 197847 B IE 61754 B IE 69475 B IE 69569 B IE 940083 L IL 74446 A IL 89251 A JP 2540019 B JP 7048253 A JP 6067835 B JP 61501324 T KR 9210392 B NZ 211248 A PH 24392 A PT 80033 A, B US 5593686 A ZA 8501587 A ES 541972 D ES 8800609 A	15-01-1994 05-09-1997 15-06-1993 15-04-1994 15-02-1993 07-03-1991 20-10-1988 20-10-1988 24-09-1985 25-07-1989 11-03-1993 03-06-1993 01-07-1993 03-02-1994 28-04-1994 11-05-1994 04-08-1994 25-06-1987 25-06-1987 31-10-1985 12-09-1985 18-09-1985 10-05-1989 10-05-1989 28-06-1985 30-08-1996 03-01-1997 28-05-1987 28-06-1989 30-11-1994 18-09-1996 02-10-1996 01-09-1985 29-11-1990 29-11-1990 02-10-1996 21-02-1995 31-08-1994 03-07-1986 27-11-1992 28-10-1988 13-06-1990 01-03-1985 14-01-1997 29-10-1986 16-11-1987 01-02-1988	
DE 19918435	A	27-01-2000	AU 4781599 A WO 0005307 A	14-02-2000 03-02-2000	

INTERNATIONALE RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/01108

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C08L33/06 A61K9/20 A61K9/32

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprästoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C08L A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprästoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	JP 01 113322 A (TOMOAKI FUKUDA; OTHERS: 01) 2. Mai 1989 (1989-05-02) das ganze Dokument	1,2
X	& DATABASE WPI Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 1989-175279 Zusammenfassung	1,2
A	GÖPFERICH, A. ET AL.: "The influence of endogenous surfactant on the structure and drug-release properties of Eudragit NE30D-matrices" J. OF CONTROLLED RELEASE, Bd. 18, Nr. 2, 1992, Seiten 133-144, XP000247010 Amsterdam in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1-8

	-/-	

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- * Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- * älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- * Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweiteilhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- * Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Aussistung oder andere Maßnahmen bezieht
- * Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

- * T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- * X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- * Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- * & Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

30. April 2001

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

08/05/2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Kraal, G

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 01/01108

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 315 218 A (SANDOZ AG ; LOHMANN THERAPIE SYST LTS (DE)) 10. Mai 1989 (1989-05-10) Seite 4, Zeile 9 - Zeile 16 -----	1-8
A	DE 199 18 435 A (ROEHM GMBH) 27. Januar 2000 (2000-01-27) Seite 4, Zeile 14 - Zeile 21 -----	1-8

INTERNATIONALES RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/01108

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
JP 01113322	A	02-05-1989	KEINE		
EP 0315218	A	10-05-1989	AT 98876 T CY 1980 A AT 89750 T AT 103819 T AT 84975 T AU 607496 B AU 1662688 A AU 578275 B AU 4065085 A CA 1257837 A DE 3587048 A DE 3587048 T DE 3587358 A DE 3587698 D DE 3587698 T DE 3587794 D DE 3587794 T DK 324587 A DK 324687 A, B, DK 502985 A WO 8503878 A EP 0155229 A EP 0315217 A EP 0315219 A GR 850507 A HK 157896 A HK 220096 A HU 41644 A HU 197847 B IE 61754 B IE 69475 B IE 69569 B IE 940083 L IL 74446 A IL 89251 A JP 2540019 B JP 7048253 A JP 6067835 B JP 61501324 T KR 9210392 B NZ 211248 A PH 24392 A PT 80033 A, B US 5593686 A ZA 8501587 A ES 541972 D ES 8800609 A	15-01-1994 05-09-1997 15-06-1993 15-04-1994 15-02-1993 07-03-1991 20-10-1988 20-10-1988 24-09-1985 25-07-1989 11-03-1993 03-06-1993 01-07-1993 03-02-1994 28-04-1994 11-05-1994 04-08-1994 25-06-1987 25-06-1987 31-10-1985 12-09-1985 18-09-1985 10-05-1989 10-05-1989 28-06-1985 30-08-1996 03-01-1997 28-05-1987 28-06-1989 30-11-1994 18-09-1996 02-10-1996 01-09-1985 29-11-1990 29-11-1990 02-10-1996 21-02-1995 31-08-1994 03-07-1986 27-11-1992 28-10-1988 13-06-1990 01-03-1985 14-01-1997 29-10-1986 16-11-1987 01-02-1988	
DE 19918435	A	27-01-2000	AU 4781599 A WO 0005307 A	14-02-2000 03-02-2000	